

MEDICINE CONSISTING OF 6-METHOXY-1H-BENZOTRIAZOLE-5-CARBOXAMIDE DERIVATIVE**Publication number:** JP10053528**Publication date:** 1998-02-24**Inventor:** KATO SHIROU; HIROKAWA YOSHIMI; YAMAZAKI HIROSHI; MORIE TOSHIYA; YOSHIDA NAOYUKI**Applicant:** DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO**Classification:****- International:** C07D403/12; A61K31/41; A61K31/55; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/14; C07D403/12; C07D403/00; A61K31/41; A61K31/55; A61P1/00; C07D403/00; (IPC1-7): C07D403/12; A61K31/55; A61K31/41; A61K31/55**- European:****Application number:** JP19970147274 19970520**Priority number(s):** JP19970147274 19970520; JP19960149815 19960520[Report a data error here](#)**Abstract of JP10053528**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine which possesses excellent antiemetic effect and pressor activity for alimentary canal and weak suppressing activity for central nervous system and is useful for treatment and prevention for functional abnormality of digestive organs by using a specific benzotriazole carboxamide derivative. **SOLUTION:** As this medicine, either of 6-methoxy-1H-benzotriazole-5- carboxamide derivatives of formula I (R<1> is ethyl or cyclopropylmethyl; R<2> is H, methyl or ethyl; (n) is 1-3; a wave line shows steric configuration, RS, R or S, at the carbon bonding with it) or its physiologically permissible acid- added salts or these hydrates are used. As the compound of formula I, (R)-N-(1- ethyl-1H-hexahydroazepine-3-yl)-6-methoxy-1-methyl-1H-benzotriazole-5- carboxamides are illustrated. The compound of formula I, e.g. a compound of formula I in which R<2> is H, is obtained via an intermediate of formula II (R<3> is a protecting group for amino group).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-53528

(43)公開日 平成10年(1998)2月24日

(51) Int.Cl. [*]	識別記号	序内整理番号	F.I.	技術表示箇所
A 61 K 31/55	ACJ		A 61 K 31/55	ACJ
	ACP			ACP
31/41	ACM		31/41	ACM
// C 07 D 403/12	223		C 07 D 403/12	223
	225			225

審査請求 未請求 請求項の数 7 FD (全 19 頁)

(21)出願番号	特願平9-147274	(71)出願人	000002912 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(22)出願日	平成9年(1997)5月20日	(72)発明者	賀登 志朗 大阪府堺市家原寺町2丁6番18号
(31)優先権主張番号	特願平8-149815	(72)発明者	広川 美視 奈良県生駒市緑ヶ丘2266-47
(32)優先日	平8(1996)5月20日	(72)発明者	山崎 宏 大阪府門真市新橋町21番18号
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(72)発明者	森江 俊哉 大阪府松原市東新町1丁目34番9号
		(72)発明者	吉田 直之 大阪府堺市御池台2丁6番15-207号
		(74)代理人	弁理士 吉岡 拓之

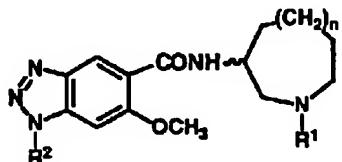
(54)【発明の名称】 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体からなる医薬

(57)【要約】

【課題】 制吐作用と消化管機能亢進作用を併有する化合物からなる医薬の提供。

【解決手段】 下記化1で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその生理的に許容される酸付加塩からなる医薬。

【化1】

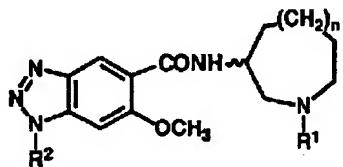


〔式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を意味し、R² は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、n は1、2又は3を意味し、波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はSであることを意味する。〕

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、その生理的に許容される酸付加塩又はこれらの水和物のいずれかからなる医薬。

【化1】



【式中、R¹はエチル基又はシクロプロピルメチル基を意味し、R²は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、nは1、2又は3を意味し、波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はSであることを意味する。】

【請求項2】 (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

(R)-1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、及び(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-

1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドから選ばれるいずれかの化合物、その生理的に許容される酸付加塩又はこれらの水和物のいずれかからなる医薬。

【請求項3】 (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、その生理的に許容される酸付加塩又はこれらの水和物のいずれかからなる医薬。

【請求項4】 消化管機能改善剤である請求項1～3のいずれか1項記載の医薬。

【請求項5】 食欲不振、恶心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛又は胸やけの治療剤である請求項1～3のいずれか1項記載の医薬。

【請求項6】 消化管機能低下に基づく食欲不振、恶心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛又は胸やけの治療剤である請求項5記載の医薬。

【請求項7】 制吐剤である請求項1～3のいずれか1項記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

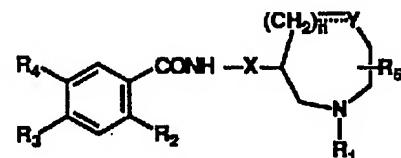
【発明の属する技術分野】 本発明は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用の併有及び弱い中枢抑制作用によって特徴づけられる、新規な6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、さらに詳しくはアミド部分(-CONH-)の窒素原子が7、8又は9員環の1-置換-アザシクロアルカン-3-イル基で置換された6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体からなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 特開平2-104572号公報には下記化2で表される化合物が消化管機能亢進作用を有し、制吐剤あるいは消化管機能亢進剤として有用であると記載されている。

【0003】

【化2】



【0004】 【式中、R₁は低級アルキル基又は非置換もしくは置換基を有するアリール(低級)アルキル基を意味し、R₂はヒドロキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基又は置換基を有するアルコキシ基(該置換基はハログン原子、ヒドロキシ基又はオキソ基である)を意味し、R₃はアミノ基、ジ置換アミノ基又はアシルアミノ基を意味し、R₄はハログン原子を意味するか、或いはR₃及びR₄が一緒になって-NH-N=N-を形成してもよく、R₅は水素原

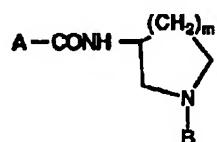
子又は低級アルキル基を意味し、Xは単結合又は低級アルキレン基を意味し、Yは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{NR}_6-$ で表される基を意味し、ここにおいて R_6 は低級アルキル基又は非置換もしくは置換基を有するアリール(低級)アルキル基を意味するか、あるいは R_1 と一緒にになってエチレン基を形成してもよく、nは0又は1を意味し、破線はYが $-\text{CH}_2-$ でnが0であるときは場合により存在する二重結合を意味する。但し、(i) Yが $-\text{NR}_6-$ 又は単結合であるとき、nは0を意味し、(ii) Yが $-\text{O}-$ であるとき、nは1を意味し、(iii) Yが単結合又は $-\text{CH}_2-$ であり、nが0であるとき、 R_1 は非置換もしくは置換基を有するアリール(低級)アルキル基を意味し、(iv) nが0であるとき、Xは低級アルキレン基を意味する。】

【0005】しかし上記公開公報には、本発明で用いられる後記式(I)で表される1H-ベンゾトリアゾール骨格と、窒素含有7員一、8員又は9員一脂肪族環とを合わせ持つ化合物、殊に光学活性体及びそれらの薬理作用については何ら具体的に開示されていない。

【0006】特開昭52-83737号公報には、下記化3で表される化合物が強力な条件回避抑制作用、アボモルヒネ常同行動抑制作用及びメタンフェタミン常同行動抑制作用を有し、中枢抑制薬、殊に抗精神病薬として有用であると開示されている。

【0007】

【化3】

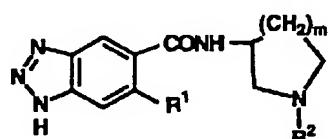


【0008】〔式中、A-COは4-アミノ-5-クロール-2-メトキシベンゾイル基、5-エチルスルホニル-2-メトキシベンゾイル基又は2-メトキシ-4,5-アジミドベンゾイル基を、Bはアリル基(allyl基)又は置換基を有し若しくは有しないベンジル基を、またmは1又は2を意味する。〕

【0009】また、特開昭52-100473号公報においても下記化4で表される化合物について同様の開示がなされている。

【0010】

【化4】



【0011】〔式中、R1は低級アルコキシ基をR2は置換基を有し若しくは有しないベンジル基を、またはm

は1又は2を意味する。〕

【0012】しかし、これら化3及び化4で表される化合物は、アミド $(-\text{CONH}-)$ に結合する環が5員環又は6員環であり、かつその環構成窒素原子がアリル基又はベンジル基で置換されていることにおいて、後記式(I)の化合物とは構造が相違し、しかもその薬理作用も本発明に用いられる化合物の薬理作用とは全く異なる。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】4-アミノ-5-クロール-2-(ジエチルアミノ)エチル-2-メトキシベンズアミド〔一般名メトクロラミド; 例えばMerck Index, 第11版, 6063 (1989) 参照〕は、制吐作用と消化管機能亢進作用を併有するので、古くから消化管機能改善薬として各種の消化器系疾患或いは治療に伴う種々の消化器機能異常の治療及び予防に使用されている。しかしながら、メトクロラミドは副作用としてドーパミンD₂受容体拮抗作用に基づく中枢抑制作用が認められるため、臨床上使いづらい面がある。社会生活の複雑化、高齢化社会の到来等により消化器系不定愁訴に苦しむ患者が増加してきているので、中枢抑制作用が弱く、かつ優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有する化合物の開発が望まれている。

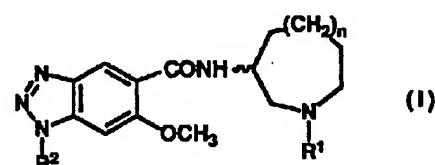
【0014】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、アミド部分 $(-\text{CONH}-)$ の窒素原子が7、8又は9員環の1-置換アザシクロアルカーン-3-イル基で置換された6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、殊に立体配置がRである(R)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体は優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有するにもかかわらず、意外にも中枢抑制作用が弱いことを見いだし、本発明を完成した。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記式(I)で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩からなる医薬が提供される。

【0016】

【化5】



【0017】〔式中、R1はエチル基又はシクロプロピルメチル基を意味し、R2は水素原子、メチル基又はエチル基を意味し、nは1、2又は3を意味し、波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR-S、R又はSであることを意味する。〕

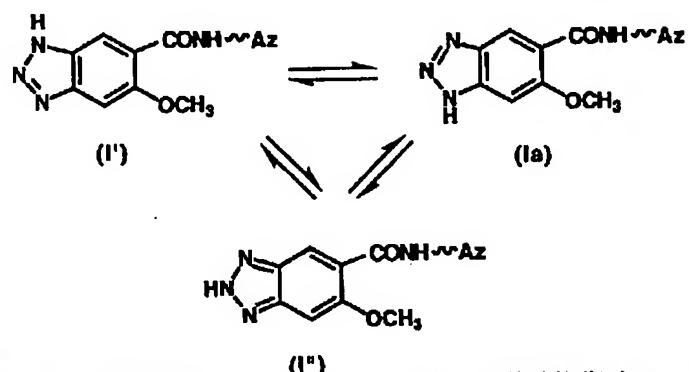
【0018】式(I)の化合物の生理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(I)の化合物及びその酸付加塩は水和物又は溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明に用いられる化合物(以下、単に本発明に係わる化合物と称することもある)に包含される。

【0019】式(I)の化合物及びその酸付加塩が結晶として得られるときには、数種の結晶多形が存在する場合があるので、これらの結晶多形も本発明に係わる化合物に包含される。

【0020】式(I)においてR²が水素原子である化合物は、式(I')又は式(I'')で表される互変異性体の形で存在することもあるので、これらの互変異性体もまた本発明に係わる化合物に包含される。

【0021】

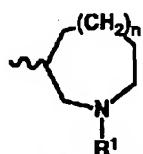
【化6】



(式中、A₂は化7で表される基を意味する。)

【0022】

【化7】



(式中、R¹、n及び波線は前掲に同じものを意味する。)

【0023】以下の記載において、本発明に係わる化合物の構造は式(I)で表し、化学名もそれに基づいて命名することにする。

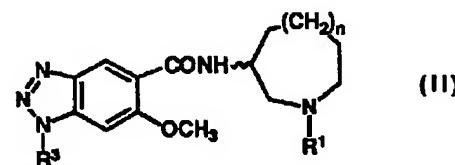
【0024】本明細書においては、「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。「アルキル基」の具体例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。「アルコキシ基」の具体例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。「低級アルカノイル基」の具体例として、アセチル、プロピオニルが挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」具体例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが挙げられる。「置換されていてもよいベンジル基」としては、上述のハロゲン原子、C₁～C₃のアルキル基及びC₁～C₃のアルコキシ基の1個又は2個でフェニル部分が置換されていてもよいベンジル基が好ましく、例えばベンジル、2-, 3-又は4-クロロベンジル、3-プロモベンジル、4-フルオロベンジル、2-, 4-又は3-, 4-ジクロロベンジル、4-メチルベンジル、2-, 3-又は4-メトキ

シベンジル等が挙げられる。「置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基」とは、例えば上述のハロゲン原子、C₁～C₃のアルキル基、C₁～C₃のアルコキシ基及びニトロ基等の1個又は2個でフェニル部分が置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基を意味し、例えばベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、2-, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニルが挙げられる。「アミノ基の保護基」とは、加水分解又は加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、例えば上述の低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基が挙げられるが、特にベンジル及びアセチルが好ましい。

【0025】式(I)においてR²が水素原子である化合物を製造するための中間体として下記式(II)の化合物が挙げられる。

【0026】

【化8】



【0027】(式中、R¹はエチル基又はシクロプロピルメチル基を意味し、R³はアミノ基の保護基を意味し、n及び波線は前掲に同じものを意味する。)

【0028】前記式(I)で表される化合物の好適なものとしては、例えば下記の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0029】N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、及び(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド。

【0030】さらに好適な化合物としては、前記式(I)においてR¹がエチル基であり、R²が水素原子又はメチル基である化合物が挙げられる。

【0031】立体配置に関しては、式(I)において波線が結合している炭素原子の立体配置がRS又はRである化合物が好ましく、特にRである化合物が好ましい。

【0032】また、アザシクロアルカン環の大きさに関しては7員環、8員環及び9員環のいずれの環も好ましいが、特に7員環、即ち式(I)においてnが1である化合物が好ましい。

【0033】上記の化合物の中で特に好適な化合物としては、以下に示す化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0034】(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、及び(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-

イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド。

【0035】前述の化合物に加えて本発明に係わる化合物に含まれる他の好適な化合物の具体例として、例えば下記の化合物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0036】(R)-N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、(R)-N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド、及び(R)-N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリゾール-5-カルボキサミド。

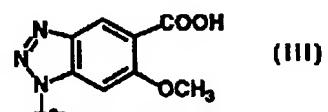
【0037】式(I)の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0038】製法(a)

式(I)の化合物は、下記式(III)

【0039】

【化9】

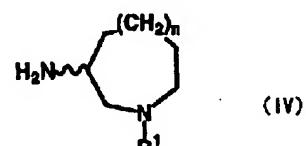


【0040】(式中、R^{2a}は水素原子、メチル基、エチル基又はアミノ基の保護基を意味する。)

【0041】で表される化合物又はその反応性誘導体と、下記式(IV)

【0042】

【化10】



【0043】(式中、R¹、n及び波線は前掲に同じものを意味する。)

【0044】で表される化合物とを反応させることにより、そしてこの場合式(III)においてR^{2a}がアミノ基の保護基である化合物を用いた場合には、該生成物である中間体(II)を加水分解又は加水素分解してR^{2a}を水素原子に変換することにより式(I)の化合物を製造することができる。

【0045】式(III)の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。〔但し、式(III)にお

いて R^{2a} が水素原子である化合物を用いる場合には、酸無水物及び酸ハライドを除く] 活性エステルの具体例としては p -ニトロフェニルエステル, 2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル, ペンタクロロフェニルエステル, シアノメチルエステル, N -ヒドロキシコハク酸イミドエステル, N -ヒドロキシフタルイミドエステル, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル, N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル, N -ヒドロキシペリジンエステル, 8-ヒドロキシキノリンエステル, 2-ヒドロキシフェニルエステル, 2-ヒドロキシ-4, 5-ジクロロフェニルエステル, 2-ヒドロキシピリジンエステル, 2-ピリジルチオールエステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル, クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸, ピバル酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

【0046】 R^{2a} のアミノ基の保護基として、例えば加水分解又は加水素分解により脱離し得る保護基を使用することができ、例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されてもよいベンジル基、置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基が挙げられるが、アセチルが特に好みしい。

【0047】式 (III) の化合物自体を用いる場合には、 N , N' -ジシクロヘキシカルボジイミド, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩, N , N' -カルボニルジイミダゾール, N , N' -カルボニルジオキ酸イミド, 1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン, ジフェニルホスホリシアジド, プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に反応させることができる。縮合剤として N , N' -ジシクロヘキシカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、 N -ヒドロキシコハク酸イミド, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール, 3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン, N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド等を添加して反応させてよい。

【0048】式 (III) の化合物又はその反応性誘導体と式 (IV) の化合物との反応は、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン, トルエン, キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル, テトラヒドロフラン, ジオキサンのようなエーテ

ル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール, イソプロピルアルコールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式 (IV) の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30 °C ~ 約200 °C、好ましくは約-10 °C ~ 約150 °Cである。

【0049】式 (III) において R^{2a} が、アミノ基の保護基であって、例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物と式 (IV) の化合物との反応により、式 (I) において R^2 が対応する保護基である化合物が得られるときは、該生成物を加水分解することにより式 (I) において R^2 が水素原子である化合物に変換することができる。本加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性又は塩基性条件下に水と接触させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸性にするための酸の具体例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸のような鉄酸、ギ酸、酢酸、プロピオノ酸、シウ酸のような有機酸、シリカゲルが挙げられる。式 (III) において R^{2a} がアセチル基である化合物を用いる場合には、シリカゲルを用いることによりアセチル基を脱離して R^2 が水素原子である化合物に容易に変換することができる。また、塩基性にするための塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約20 °C ~ 約100 °Cである。

【0050】式 (III) において R^{2a} が、アミノ基の保護基であって、例えば置換されてもよいベンジル基又は置換されてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物と式 (IV) の化合物との反応により、式 (I) において R^2 が対応する保護基である化合物が得られるときは、該生成物を加水分解することにより式 (I) において R^2 が水素原子である化合物に変換することができる。この加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中、パラジウム-炭素、

ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素と反応せることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水又はこれらの混液が用いられる。反応温度は通常、約0℃～約80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。

【0051】式(III)において、R^{2a}が水素原子又はアミノ基の保護基(低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基)である化合物及びその反応性誘導体は、例えば特開昭51-80858号公報(米国特許第4,039,672号明細書)に記載の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

【0052】式(III)において、R^{2a}がメチル基、エチル基又はアミノ基の保護基(置換されていてもよいベンジル基)である化合物は、4-クロロ-2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸を出発原料とし、後記化12の工程1の方法によりプロピルアミンのような適当なアミン類を用い対応する適当なアミド体に導いた後、後記化12の工程2及び工程3の方法によりR²にメチル基、エチル基又は置換されていてもよいベンジル基を導入後生成物を還元し、さらに後記製法(b)に記載の方法により対応する6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体を製造し、次いで常法に従って加水分解することにより製造することができる。

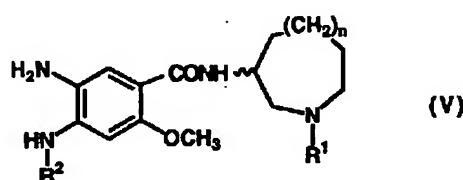
【0053】式(IV)の化合物は後記参考例1～7に記載の方法、或いはそれに準じて製造することができる。

【0054】製法(b)

式(I)の化合物は、下記式(V)

【0055】

【化11】



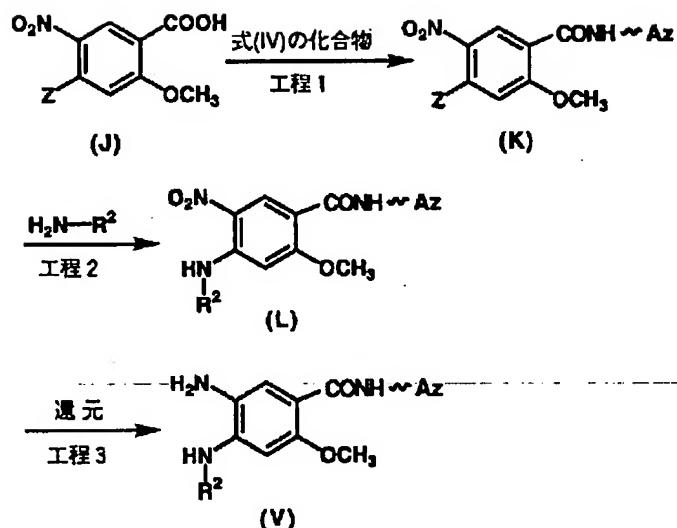
【0056】(式中、R¹、R²、n及び波線は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物をジアゾ化してベンゾトリアゾール環を形成することにより製造することができる。

【0057】ジアゾ化による式(V)の化合物から式(I)の化合物への閉環反応は、芳香族アミンのジアゾ化に通常用いられる条件下に行われる。ジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸ナトリウム或いは亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキルエステルが挙げられる。亜硝酸による閉環反応の場合には、通常式(V)の化合物又はその酸付加塩の水溶液に過剰の鉄酸(例えば、塩酸)又は有機酸(例えば、酢酸)を加えた後、亜硝酸ナトリウムの水溶液を加えることにより行われる。反応温度は通常約-20℃～約60℃、好ましくは約0℃～約40℃である。亜硝酸アルキルエステルによる閉環反応の場合には、通常、適当な溶媒中で式(V)の化合物又はその酸付加塩(例えば、塩酸塩、酢酸塩)と亜硝酸アルキルエステルとを反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、酢酸、酢酸ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、アセトン、塩化メチレンが用いられ、反応温度は通常約0℃～約100℃、好ましくは約30℃～約80℃である。

【0058】式(V)で表される原料化合物は、例えば、下記化12で示される方法により製造することができる。

【0059】

【化12】



【0060】(式中、Zはハロゲン原子を意味し、 R^2 、Az及び波線は前掲に同じものを意味する。)

【0061】工程1：式(J)の化合物又はその反応性誘導体と式(IV)の化合物との反応は、製法(a)と同様にして行うことができる。なお、原料化合物である式(E)の化合物は、例えば、*Helv. Chim. Acta*, 40, 369-372 (1957)に記載の方法に従って製造することができる。

【0062】工程2：式(K)の化合物と式： $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$ で表される化合物との反応は、無溶媒下又は適当な溶媒中で行われる。使用する溶媒としては、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水が挙げられる。反応温度は、通常約0℃～約150℃である。

【0063】工程3：式(L)の化合物の還元は常法に従って行われる。例えば、適当な溶媒中、式(L)の化合物を還元剤で処理することにより行われる。還元剤の具体例としては、金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄)又は金属塩(例えば、塩化第一スズ)と酸(例えば、塩酸、酢酸)との組み合わせが挙げられるが、鉄又は塩化第一スズは単独でも還元剤として使用することができる。あるいは、式(L)の化合物を適当な溶媒中で触媒の存在下に水素添加することによっても行われる。触媒の具体例としては、パラジウム炭素、ラネニッケル、酸化白金が挙げられる。使用する溶媒は、還元剤又は還元手段に応じて適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、酢酸、ジオキサン、水又はこれらの混液が挙げられる。反応温度は、還元剤又は還元手段により異なるが、通常約10℃～約100℃であり、接触還元の場合には、好ましくは約10℃～約50℃である。

【0064】生成する式(V)の化合物は、単離・精製することなく、製法(b)の原料化合物として用いることができる。

【0065】製法(a)及び(b)によれば、原料化合物である式(IV)の化合物及び式(V)の化合物における立体配置は、生成物である式(I)の化合物において保持されている。従って、所望の立体配置を有する式(I)の化合物は、対応する立体配置を有する原料化合物を用いることにより、或いはラセミ体である原料化合物を用いて、ラセミ体である式(I)の化合物を製造した後、常法に従って光学分割することにより製造することができる。

【0066】上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈澱等の常法により単離、精製される。

【0067】式(I)の化合物は、原料化合物の選定、反応・処理条件等により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られる。酸付加塩は、常法、例えば炭酸アルカリ、水酸化アルカリのような塩基で処理することにより、遊離塩基に変えることができる。一方、遊離塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

【0068】

【実施例】以下に本発明に係わる化合物の中で代表的化合物並びに市販の消化管機能改善薬であるメトクロラミド塩酸塩1水和物(化合物A)についての試験結果を示し、本発明の特徴について説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

【0069】試験例1：アポモルヒネ誘発嘔吐に対する抑制作用——

1群3～4匹のビーグル犬(体重8～15kg)を用い、ChenとEnsorの方法([J. Pharmacol. Exp. Ther., 98, 245-250 (1950)参照]に準じて、アポモルヒネにより誘発される嘔吐に対する試験化合物の抑制作用を検討した。0.5%トランクト溶液に溶解又は懸濁した所定量の試験化合物を経口投与し、2時間後に塩酸アポモルヒネ(0.3mg/kg)を背部皮下に注射し、その後1時間にわた

って嘔吐回数を数えた。試験化合物投与群の嘔吐回数を
対照群のそれと比較して抑制率を算出した。結果を表1
に示す。

【0070】

【表1】

表1：アボモルヒネ誘発嘔吐に対する抑制作用

試験化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	試験化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1*	1.0	77	9	1.0	100
2	1.0	100	10	1.0	100
	0.1	80	11	1.0	92
4	1.0	89	12	1.0	92
5	1.0	100	13	1.0	73
6	1.0	100	14	1.0	100
	0.3	71	15	1.0	71
7a	1.0	100	3	1.0	36
	0.1	73	8	1.0	19
7b	1.0	100			
	0.1	69	化合物A	1.0	86
				0.5	56

*) 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)。

【0071】表1から明らかなように、試験した本発明に係わる化合物のほとんどすべてはアボモルヒネ誘発嘔吐に対してメトクロラミド塩酸塩1水和物(化合物A)と同等或いはそれ以上の嘔吐抑制作用を示した。

【0072】試験例2：胃排出能亢進作用——

本試験は、Scarpignato らの方法 [Arch. Int. Pharmacodyn., 246, 286-294(1980)参照] に準じて行った。ウイスター系雄性ラット(体重130～150 g)を18時間絶食した後、フェノールレッドを0.05%の割合で含有する1.5%メチルセルロース溶液1.5 mlを経口投与した。投

与15分後に胃を摘出し、胃内に残存するフェノールレッド量を測定した。なお、試験化合物は0.5%トラガント溶液に溶解又は懸濁し、フェノールレッド投与の60分前に経口投与した。胃内残存フェノールレッド量に基づいて胃排出率を算出し、さらに対照群の胃排出率と比較して亢進率を求めた。使用した動物数は対照群及びメトクロラミド塩酸塩1水和物(化合物A)投与群について5匹、それ以外は4匹である。結果を表2に示す。

【0073】

【表2】

表2：胃排出能亢進作用

試験化合物	投与量(mg/kg)	亢進率 (%)
2*	3	41
4	3	31
5	3	35
6	3	28
7b	3	34
10	3	46
11	3	34
14	3	32
化合物A	10	31
	5	26
	2	21

*) 実施例2の化合物を意味する(以下同じ)。

【0074】表2から明らかなように、試験した本発明に係わる化合物はいずれもメトクロラミド塩酸塩1水和物(化合物A)と同等或いはそれ以上の胃排出能亢進作用を示した。

【0075】試験例3:コレシストキニン又はモルヒネ誘発胃排出遅延に対する作用――

本試験は、Scarpignatoらの方法 [Arch. Int. Pharmacodyn., 246, 286-294 (1980)参照]に準じて行った。ウイスター系雄性ラット(体重130~150g)を18時間絶食した後、フェノールレッドを0.05%の割合で含有する1.5%メチルセルロース溶液1.5mlを経口投与した。投与

15分後に胃を摘出し、胃内に残存するフェノールレッド量を測定した。なお、試験化合物10, 30又は100mg/kgはそれぞれ0.5%トラガント溶液に溶解又は懸濁し、フェノールレッド投与の60分前に経口投与した。コレシストキニン3μg/kg又はモルヒネ3mg/kgをフェノールレッド投与の5分前に皮下投与し、胃排出の遅延を誘発させた。使用した動物数は5~10匹である。結果を表3に示す。

【0076】

【表3】

表3:コレシストキニン又はモルヒネ誘発胃排出遅延に対する作用

試験化合物	投与量 (mg/kg)	コレシストキニン	モルヒネ
2*	30	+	
	100	++	
7b	10	+	+
	30	++	++
	100	++	++
化合物A	10	±	±
	30	±	±
	100	±	±

+:軽度から中程度改善

++:顕著に改善

±:改善なし

*) 実施例2の化合物を意味する(以下同じ)。

【0077】表3から明らかなように、コレシストキニンで誘発した胃排出遅延に対し、実施例2の化合物は30及び100mg/kgの投与量で有意な改善を示した。コレシストキニン又はモルヒネで誘発した胃排出遅延に対し、実施例7bの化合物は10, 30及び100mg/kgの投与量でいずれも有意に改善し、コレシストキニン又はモルヒネで誘発される胃排出遅延にも顕著な消化管機能亢進作用を示した。一方、コレシストキニン又はモルヒネで誘発した胃排出遅延に対し、メトクロラミド塩酸塩1水和物(化合物A)は10, 30及び100mg/kgの投与量で改善作用を示さなかった。

【0078】試験例4:覚醒イヌ消化管運動促進作用

各群4匹の雌雄ビーグル犬(体重10~12kg)を用い、ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール30mg b.w.t.)の静脈内投与により麻酔し、無菌的に開腹した。Itohらの方法 [Gastroenterol. Japan. 12, 275-283 (1977)参照]に従い、張力トランシジューサーを幽門部より3cm近位の胃前庭部、十二指腸、空腸上部、空腸中

部、回腸の終末の近位結腸の漿膜筋層に輪走筋の収縮が測定できる方向に縫着した。胃内投与のためにシリコンチューブ(Fr. size 6.5)を胃体部に挿入し、近傍の漿膜に固定した。トランシジューサーの導線及び胃内チューブは腹腔を通して両肩骨間の皮膚切開部から取り出し、これらの外端は切開部の皮膚近傍に縫着した。手術後、ジャケット型プロテクターを着用させ、導線及びチューブを保護した。イヌは個々の実験用ケージで飼育し、餌を午前10時に与え、水は自由に与えた。

【0079】試験化合物3又は10mg/kgを0.5%トラガント液で懸濁し、シリコンチューブを通して胃内に投与した。

【0080】実施例2及び実施例7bの化合物は、それぞれ3及び10mg/kgの投与量で、覚醒イヌの空腹期にみられる伝播性強収縮運動に類似した作用を示し、顕著な消化管機能亢進作用を有することが判明した。一方、化合物Aは伝播性強収縮運動を全く示さなかった。

【0081】試験例5:探索行動抑制作用――

各群5匹のStd-ddY系雄性マウス(体重20~25g)を使

用した。0.5% トランガント溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を経口投与し、2時間後にマウスを1匹ずつAnimex運動量測定装置 (Farad 社製) 上測定ケージ (23×35×30 cm) に入れ、3分間の探索行動量を測定した。試験化合物投与群の探索行動量 (カウント/3分) の平均値を求め、対照群のそれと比較して抑制率を算出し、プロピット法により50%抑制する用量 (LD_{50}) を求めた。結果を表4に示す。

【0082】

【表4】

表4：探索行動抑制作用

試験化合物	LD_{50} (mg/kg)
1*	>100
2	>100
4	>100
6	>100
7	>100
7 a	>100
7 b	>100
化合物A	22.4

*) 実施例1の化合物を意味する (以下同じ)。

【0083】表4から明らかなように、試験した本発明に係わる化合物はいずれもメトクロラミド塩酸塩1水和物 (化合物A) よりもはるかに弱い探索行動抑制作用を示した。この結果は、これらの本発明に係わる化合物の中核抑制作用が化合物Aのそれに比べてはるかに弱いことを示している。

【0084】試験例 6：急性毒性——

各群5匹のStd-ddY系雄性マウス (体重25~30 g) を使用した。0.5% トランガント溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を経口投与し、投与後7日間にわたり、死亡の有無を観察し、50%致死量 (LD_{50}) を求めた。結果を表5に示す。

【0085】

【表5】

表5：急性毒性

試験化合物	LD_{50} (mg/kg)
2*	688
7 b	945
化合物A	280

*) 実施例2の化合物を意味する (以下同じ)。

【0086】上記試験結果から明らかなように、式

(1) で表される化合物及びその生理的に許容される酸付加塩は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有するにもかかわらず、中枢抑制作用が弱く、かつ毒性が低いので、消化管機能改善薬として各種の疾患、治療等に伴う種々の消化器機能異常の治療及び予防に用いることができる。具体的には、急・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃・十二指腸潰瘍、胃神経症、胃下垂、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、胃切除後症候群、強皮症、糖尿病、食道・肝臓・胆道系疾患、小児の周期性嘔吐症、上気道感染症、神経性食欲不振症などの疾患における食欲不振、恶心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、暖氣等の治療及び予防に、また過敏性腸症候群、便秘、乳幼児下痢症の治療及び予防に用いることができる。更に、各種抗癌剤、モルヒネもしくはレボドーパ製剤投与時又は放射線照射時の恶心又は嘔吐の治療及び予防に用いることができる。

【0087】式 (1) で表される化合物のうち、実施例2の化合物並びに実施例7 aの化合物及び実施例7 bの化合物は、特に優れた消化管機能改善作用を示す。

【0088】その投与経路としては、経口投与、非経口投与或いは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01~10 mg/kg/日、好ましくは0.1~3 mg/kg/日の範囲である。

【0089】式 (1) の化合物又はその生理的に許容される酸付加塩は上記の如き医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明に係わる化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えは乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、ソルビトール、シクロデキストリン、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ブルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トランガント、ペントナイト、ピーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、水、プロピレングリコール、エタノール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ベンジルアルコール、グルタミン酸、グリシン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息

香酸プロピル等が挙げられる。

【0090】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、パップ剤、坐剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

【0091】式(1)において、R²が水素原子である化合物は、水溶性が良好であることから、液体製剤には特に好都合である。

【0092】これらの製剤は、式(1)の化合物又はその生理的に許容される酸付加塩を0.01%以上、好ましくは0.1～70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

【0093】以下に本発明に係わる化合物についてさらに具体的に説明する。化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、UVスペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

【0094】また、以下の参考例及び実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

【0095】〔再結晶溶媒〕

A : エタノール、

E : ジエチルエーテル。

【0096】〔置換基〕

M e : メチル基、

E t : エチル基、

△ : シクロプロピル基、

P h : フェニル基。

【0097】〔NMR〕

J : 結合定数、

s : 一重線、

d : 二重線、

d d : 二重の二重線、

t : 三重線、

q : 四重線、

m : 多重線、

br-s : 幅広い一重線。

【0098】〔その他〕

e e : 鏡像体過剰率。

【0099】参考例 1 —

3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造：

【0100】(1) α -アミノ- ϵ -カプロラクタム 125 g とトリエチルアミン 118 g のクロロホルム 600 mL 懸濁液に、クロロトリフェニルメタン 288 g を氷冷下で攪拌しながら加えた。この混合物を同条件下で、さらに1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。析出物を濾取し、これをアセトンで十分に洗浄後、乾燥して α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カプロラクタム 330 g

を得た。融点 240～241 °C

【0101】(2) 上記生成物 100 g とヨードエタン 65 g のジメチルホルムアミド 500 mL 溶液に、60%水素化ナトリウム 12 g を室温で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で4時間攪拌した後、氷水中に注いだ。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で濃縮した。得られた結晶を濾取し、乾燥して 1-エチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン-2-オン 88 g を得た。融点 120～121 °C

【0102】(3) 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの70%トルエン溶液 180 g にトルエン 800 mL を加え、これに上記生成物 83 g を氷冷下攪拌しながら加え、同条件下で1時間攪拌した後、室温でさらに2時間攪拌した。反応液に氷冷下、水と48%水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。得られた油状の残渣をエタノールで結晶化させた後、結晶を濾取し、乾燥して 1-エチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 65 g を得た。融点 85～86 °C

【0103】(4) 上記生成物 134 g のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液に10%塩酸 500 mL を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、次いで水層に過剰の炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 48 g を油状物として得た。

【0104】¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.3-1.9 (8H, m), 2.42 (1H, dd, J=13.5Hz, J=6.9Hz), 2.5-2.6 (4H, m), 2.70 (1H, d, J=13.5, J=3.5Hz), 2.98 (1H, m).

【0105】参考例 2 —

(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造：

【0106】参考例1(1)における α -アミノ- ϵ -カプロラクタムの代わりに (R)- α -アミノ- ϵ -カプロラクタムを用い、参考例1と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

【0107】参考例 3 —

(S)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造：

【0108】参考例1(1)における α -アミノ- ϵ -カプロラクタムの代わりに (S)- α -アミノ- ϵ -カプロラクタムを用い、参考例1と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

【0109】参考例 4 —

(R)-3-アミノ-1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造：

【0110】(1) (R)- α -トリフェニルメチル

アミノ- ϵ -カプロラクタム 37 g のトルエン 370 ml 溶液に、室温で水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 M トルエン溶液 1000 ml を滴下し、16時間攪拌した。反応終了後、水を滴下し、余剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解した。析出塩を濾去し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して (R)-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 34 g を油状物として得た。

【0111】(2) 上記生成物 10 g のメチルエチルケトン 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 10.5 g 及び臭化シクロプロビルメチル 5.1 g を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製して (R)-1-シクロプロビルメチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 10 g を油状物として得た。

【0112】(3) 上記生成物 9.0 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、10%塩酸 100 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を炭酸カリウムで飽和させた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 4.0 g を油状物として得た。

【0113】参考例 5—

3-アミノ-1-シクロプロビルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造：

【0114】実施例 4 (1) における (R)- α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カプロラクタムの代わりに α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カプロラクタムを用い、実施例 4 と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

【0115】参考例 6—

3-アミノ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシンの製造：

【0116】(1) 2-アザシクロオクタノン 27 g とヨードエタン 50 g のテトラヒドロフラン 250 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 10 g を氷冷下で攪拌しながら徐々に加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1) で溶出・精製して 1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オノン 36 g を油状物として得た。

【0117】 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-1.7 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.47 (2H, m).

【0118】(2) 上記生成物 25 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、五塩化リン 34 g を氷冷下で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で 30 分間攪拌した。この混合

液にヨウ素 0.4 g を氷冷下で攪拌しながら加え、次いで臭素 25 g を同条件下でゆっくり滴下した後、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去し、残渣を酢酸エチルで溶解後、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で順に洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1) で溶出・精製し、得られた結晶を n-ヘキサンから再結晶して 3-プロモ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オノンと 3-クロロ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オノンの混合物 10 g を得た。

【0119】(3) 上記混合物 10 g、アジ化ナトリウム 12 g とヨウ化ナトリウム 2.0 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液を 80°C で一晩攪拌した後、氷水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (4:1) で溶出・精製して 3-アジド-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オノン 4.8 g を油状物として得た。

【0120】 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 1.18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.5-1.8 (6H, m), 2.2 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.0 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$).

【0121】(4) 水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムの 70 % トルエン溶液 36.4 g にトルエン 100 ml を加え、これに上記生成物 4.8 g を氷冷下攪拌しながらゆっくり加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水と 48%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下で攪拌しながらゆっくり加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 3.8 g を油状物として得た。

【0122】参考例 7—

3-アミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニンの製造：

【0123】(1) 2-アザシクロノナノン 17 g とヨードエタン 29 g の 1, 2-ジメトキシエタン 200 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 6.0 g を室温で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で 4 時間攪拌した後、水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オノン 2.0 g を油状物として得た。

【0124】(2) 上記生成物 20 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に 2 M リチウムジイソプロビルアミドのテトラヒドロフラン 78 ml 溶液を氷冷下に滴下し、1 時間攪拌した。反応液をドライアイス中に注ぎ、得られた混合液を水で希釈し、これを酢酸エチルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出し、

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して3-カルボキシ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オノン 14 gを得た。

融点 109 ~ 110 °C (ジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶)

【0125】(3) 上記生成物 12 g のアセトン 100 ml 溶液に水 12 ml、トリエチルアミン 7.0 ml を加えた。この混合液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 8.0 g のアセトン溶液 30 ml を滴下し、30分間攪拌後、さらにアジ化ナトリウム 6.1 g の水溶液約 30 ml を滴下し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣にトルエン 200 ml を加え、70°Cで加熱攪拌し、発泡が止まった時点で、100 °Cまで温度を上げ、2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣に20%塩酸 120 ml を氷冷下に攪拌しながら加え、1.5 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄し、水層を過剰の炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して3-アミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オノン 8.5 g を油状物として得た。

【0126】(4) 上記生成物 8.5 g のクロロホルム 100 ml 溶液にトリエチルアミン 7.0 ml を加え、氷冷下、クロロトリフェニルメタン 14 g を少しづつ加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:10) で溶出・精製して3-トリフェニルメチルアミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オノン 14 g を固体として得た。融点 160 ~ 162 °C (n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)

【0127】(5) 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの 70 % トルエン溶液 30 g にトルエン 100 ml を加え、これに上記生成物 14 g を氷冷下攪拌しながらゆっくり加えた後、室温で一昼夜攪拌した。冷後、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、さらに48%水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:10) で溶出・精製して3-トリフェニルメチルアミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン 13 g を得た。

【0128】(6) 上記生成物 13 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に10%塩酸 45 mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を過剰の炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホ

ルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 5.0 g を油状物として得た。

【0129】参考例 8

4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

【0130】4-クロロ-2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 14.7 g、クロロホルム 300 ml 及びジメチルホルムアミド 1 ml の懸濁液に塩化チオニル 22.7 g を加え、1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣を塩化メチレン 200 ml に溶解した。これにトリエチルアミン 12.9 g と3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン 9.0 g を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応液を水、10%塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1) で溶出・精製して目的物 9.8 g を固体物として得た。

【0131】参考例 9

(R)-4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

【0132】(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビンを用い、参考例8と同様に反応・処理して目的物を固体物として得た。

【0133】参考例 10

(S)-4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

【0134】(S)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビンを用い、参考例8と同様に反応・処理して目的物を固体物として得た。

【0135】参考例 11

5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの製造：

【0136】(1) 4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド 4.9 g のエタノール 100 ml 溶液に、30%メチルアミンエタノール溶液 50 ml を加え、1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去後、残渣に水を加え、結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、乾燥してN-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノ-5-ニトロベンズアミド 3.6 g を得た。

【0137】(2) 上記生成物 3.3 g を20%含水メタノール 200 ml に溶解した後、10%パラジウム炭素を加え、常圧、室温で接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、パラジウム炭素を濾去し、濾液中のメタノ

ールを減圧で留去して目的物を含む水溶液を得た。

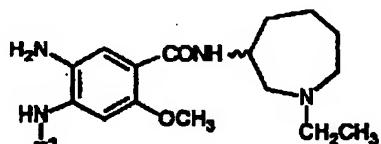
【0138】参考例 12~15

5-アミノ-4-置換アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド又はその光学異性体の製造:

【0139】目的物と同じ立体配置を有する(R)-,(S)-もしくは(RS)-4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、と対応するアミン類を用い、参考例11と同様に反応・処理して、化13で表される表6の化合物の水溶液を得た。

【0140】

【化13】



【0141】

【表6】

参考例	立体配置	R ²
12	R	Me
13	S	Me
14	RS	Et
15	R	Et

【0142】参考例 16

5-アミノ-4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0143】(1) 4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド 2.0 gのエタノール 50 ml 溶液に、ベンジルアミン 6.0 gを加え、22時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(12:1)で溶出・精製して4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド 2.4 gを固形物として得た。

【0144】(2) 上記生成物 1.6 gに濃塩酸 6 ml とエタノール 3 ml を加え、さらに塩化第一スズ・2水和物 2.6 gのエタノール 3 ml 溶液を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応終了後、エタノールを減圧で留去して目的物を含む塩酸水溶液を得た。

【0145】参考例 17

6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸の製造:

【0146】(1) 参考例8における3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビンの代わりにプロピルアミンを用い、参考例8と同様に反応・処理し、4-クロロ-2-メトキシ-5-ニトロ-N-(1-プロピル)ベンズアミドを固体として得た。

【0147】(2) 参考例11(1)における4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの代わりに上記生成物を用い、参考例11と同様に反応・処理し、5-アミノ-2-メトキシ-4-メチルアミノ-N-(1-プロピル)ベンズアミドを固体として得た。

【0148】(3) 後記実施例1における5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの代わりに上記生成物を用い、後記実施例1と同様に反応・処理し、6-メトキシ-1-メチル-N-(1-プロピル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドを固体として得た。

【0149】(4) 上記生成物 6.9 g及び濃塩酸 100 ml の混合物を5.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧で濃縮し、析出する結晶を濾取し、これを水洗した後、乾燥して目的物 3.2 gを得た。

【0150】実施例 1

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造:

【0151】参考例11で得られた5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドを約3.0 g含む水溶液 40 mlに酢酸 5 mlを加えた後、5°Cに冷却し、亜硝酸ナトリウム 0.8 gの水溶液 10 mlを加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1)で溶出・精製した後、得られた固体をトルエン-n-ヘキサンから再結晶して目的物 2.3 gを得た。融点 103~104°C

【0152】実施例 2

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造:

【0153】参考例12で得られた(R)-5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドを含む酢酸水溶液を、5°Cに冷却した後、亜硝酸ナト

リウム 6.6 g の 50 ml 水溶液を滴下し、同温度で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1) で溶出・精製した後、得られた固体をトルエン-*n*-ヘキサンから再結晶して目的物 26.7 g を得た。融点 118 ~ 120 °C

$[\alpha]_D^{27} -70.6^\circ$ (c=1.0, エタノール)

【0154】実施例 3

(S)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0155】参考例 13 で得られた (S)-5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの水溶液を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をトルエン-*n*-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 119 ~ 120 °C

【0156】実施例 4

1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0157】参考例 14 で得られた 5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-4-エチルアミノ-2-メトキシベンズアミドの水溶液を用い、実施例 1 と同様に反応・処理し、生成物をトルエン-*n*-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 84 ~ 85 °C

【0158】実施例 5

(R)-1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0159】参考例 15 で得られた (R)-5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-4-エチルアミノ-2-メトキシベンズアミドの水溶液を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

マススペクトル (m/z) : 346 (MH⁺)

【0160】実施例 6

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0161】6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 0.85 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール 0.78 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン 0.75 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶して目的物 1.3 g を得た。

【0162】融点 156 ~ 158 °C

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 1.09 (3H, t, J=7Hz), 1.5-2.1 (6H, m), 2.5-3.1 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.4 (1H, m), 6.4 (1H, br-s), 7.07 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.78 (1H, s).

【0163】実施例 7

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0164】(a) 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 10 g のジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール 9.0 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に (R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン 8.8 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製し、ジエチルエーテル-*n*-ヘキサンから再結晶して目的物 12 g を得た。融点 127 ~ 128 °C

【0165】(a') 上記目的物を再度酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 142 ~ 144 °C

$[\alpha]_D^{25} -71.9^\circ$ (c=1.0, メタノール)

該化合物は、下記条件下の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で保持時間 37.2 分を示し、光学純度は 99 % ee 以上であった。

[HPLC 条件]

HPLC カラム：住化分析センター製 SUMICHIRAL OA-4

900; 4.6 mm × 250 mm

移動相：*n*-ヘキサン-塩化メチレン-エタノール-トルフルオロ酢酸 (400:100:100:0.6)

流速：1.0 ml/分

温度：25 °C

検出：230 nm

【0166】(b) 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコール-メタノールから再結晶して目的物の 3/2 フマル酸塩を得た。融点 131 ~ 133 °C

【0167】(b') 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 3/2 フマル酸塩を得た。融点 162 ~ 163 °C

【0168】(b'') 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、エタノール-イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 3/2 フマル酸塩・1/4 水和物を得た。融点 166 ~ 168 °C

【0169】(c) 1-アセチル-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 31.5 g にトリアセチルアミン 20.3 g 及び酢酸エチル 400 ml を加え、-7～-10°Cでクロル炭酸エチル 17.5 g を滴下した。-5°C～-7°Cで2時間攪拌した後、(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン 22.8 g の酢酸エチル 80 ml 溶液を滴下し、1時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣にクロロホルム-メタノール(8:1)の混合液 1000 ml を加えた後、シリカゲル 180 g を加え室温で16時間攪拌した。シリカゲルを滤去し、クロロホルム-メタノール(5:1)の混合液 1000 ml で洗浄し、溶媒を減圧で留去して目的物の粗生成物 32 g を得た。

【0170】上記粗生成物 24 g に対し、フマル酸 2.5 ～3倍量(22.5 g) 使用し、イソプロピルアルコール-メタノールから再結晶して目的物の 3/2 フマル酸塩 2.5 g を得た。融点 131～133°C

【0171】実施例 8—

(S)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0172】実施例7における3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりに(S)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンを用い、実施例7と同様に反応・処理し、次いで生成物をフ

マル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 3/2 フマル酸塩を得た。

融点 156～158°C

【0173】別途に、上記生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、エタノール-イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 2 フマル酸塩・1/2 水和物を得た。融点 148～151°C

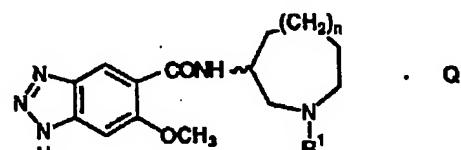
【0174】表題化合物は、実施例7と同条件下的HPLCで保持時間 44.0 分を示し、光学純度は 99%ee 以上であった。

【0175】実施例 9～12—

実施例6における3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりに、対応する3-アミノ-1-置換-アザシクロアルカン類を用い、実施例6と同様に反応・処理して化14で表される表7の化合物を得た。

【0176】

【化14】



【0177】

【表7】

実施例	立体配置	R ¹	n	Q	融点(°C)	再結晶溶媒
9	RS	Et	2	1/4H ₂ O	169～171	E
10	RS	Et	3		200～202	A-E
11	RS	CH ₂ △	1			アモルファス
12	R	CH ₂ △	1			アモルファス

【0178】実施例 13—

(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0179】対応する原料化合物を用い、参考例4、8 及び11と同様に反応・処理して得られる (R)-5-アミノ-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの水溶液を用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をトルエンから再結晶して目的物を得た。融点 127～128°C

【0180】実施例 14—

N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0181】実施例6における6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及び3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりに6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及び3-アミノ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシンをそれぞれ用い、実施例6と同様に反応・処理し、生成物をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して目的物を得た。融点 116～118°C

【0182】実施例 15—

N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0183】実施例6における6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及び3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりに6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-

一カルボン酸及び3-アミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニンをそれぞれ用い、実施例6と同様に反応・処理し、生成物を酢酸エチルから再結晶して目的物を得た。融点 155～156 °C

【0184】実施例 16

1-ベンジル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0185】参考例16で得られた5-アミノ-4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド約1.5 gを含む塩酸水溶液6 mlに5 N塩酸30 mlと水70 mlを加え、氷冷下に亜硝酸ナトリウム0.29 gの水溶液1 mlを加え、同条件で30分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を48%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出・精製した後、得られた固体をジエチルエーテルから再結晶して目的物1.1 gを得た。融点 136～137 °C

【0186】実施例 17

(R)-1-アセチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの製造：

【0187】1-アセチル-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸31.5 gにトリエチルアミン20.3 g及び酢酸エチル400 mlを加え、-7～-10°Cでクロル炭酸エチル17.5 gを滴下した。-5°C～-7°Cで2時間攪拌した後、(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン22.8 gの酢酸エチル80 ml溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物36 gを固体として得た。融点 134～135 °C(酢酸エチルから再結晶)

- (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩(10 g)
- ソルビトール(100 g)
- 注射用水(適量)

全量 2000 ml

【0197】(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩及びソルビトールを注射用水の一部に溶解した後、

【0188】¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 1.04(3H, t, J=7.0Hz), 1.5-2.1(6H, m), 2.45-2.95(6H, m), 3.00(3H, s), 4.09(3H, s), 4.35(1H, m), 7.76(1H, s), 8.60(1H, d, J=9.0Hz), 8.95(1H, s)

【0189】実施例 18

— 錠剤の製造：
(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(5 g)、乳糖(80 g)、トウモロコシデンプン(30 g)、結晶セルロース(25 g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3 g)、軽質無水ケイ酸(0.7 g)、及びステアリン酸マグネシウム(1.3 g)。

【0190】上記成分を常法により混合、造粒した後、1錠あたり145 mgで打錠、1000錠を製する。

【0191】実施例 19

— カプセル剤の製造：
(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩(10 g)、乳糖(160 g)、トウモロコシデンプン(22 g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3.5 g)、軽質無水ケイ酸(1.8 g)、及びステアリン酸マグネシウム(2.7 g)。

【0192】常法により、上記成分を混合造粒し、1000カプセルに充填する。

【0193】実施例 20

— 散剤の製造：
(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼビン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩(10 g)、乳糖(960 g)、ヒドロキシプロピルセルロース(25 g)、及び軽質無水ケイ酸(5 g)。

【0194】常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

【0195】実施例 21

— 注射剤の製造(100アンプルあたり)：

【0196】

【表8】

残りの注射用水を加えて全量調製する。この溶液をメンブランフィルター(0.22 μm)で濾過し、濾液を2 mlアンプル中に充填し、次いでこれを121 °Cで20分間滅菌する。

【0198】

【発明の効果】以上説明したように、式(I)で表される化合物及びその生理的に許容される酸付加塩は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有し、かつ中枢抑

制作用が弱いので、消化管機能改善薬として各種の疾患、治療等に伴う種々の消化器機能異常の治療及び予防に用いることができる。